

CYP3A 内因性基質 4 β -hydroxycholesterol に影響を与える

る各種一塩基多型の網羅的解析

以前に「日本多施設共同コホート研究 (J-MICC Study) 京都フィールド 第二次調査」及び「一般成人を対象にした薬物動態関連バイオマーカーの網羅的探索研究」にご協力いただいた検体・健診データを使って下記の研究をあらたに実施しています。

実施にあたり京都府立医科大学医学倫理審査委員会の審査を受け、研究機関の長より適切な研究であると承認されています。

・ 研究の目的

医薬品を多くの患者に使用すると不応性や副作用を示す患者が一定数存在することが多く、その機序（ものが起こる仕組み）として、薬物動態（薬の体内での動き）の個人差の関与が大きいことが明らかになっています。特に cytochrome (チトクローム) P450 (CYP) 3A という代謝酵素は多くの医薬品の代謝に関わっているため、この活性に影響を与える因子を把握することは、医薬品の適切な使用に繋がります。

CYP3A のうち、CYP3A4 と CYP3A5 という代謝酵素が主に薬物の代謝に関与しています。また、CYP3A を介する薬物代謝には P450 oxidoreductase (オキシドレダクターゼ) (POR) という酵素が関与しており、CYP3A の発現量は pregnane (プレグナン) X receptor (レセプター) (PXR) や constitutive (コンスティテューティヴ) androstane (アンドウロステイン) receptor (レセプター) (CAR) という酵素によって制御されています。これら CYP3A5、CYP3A4、POR、PXR および CAR には活性や発現に影響を与える一塩基多型 (SNP: 遺伝子の変異体の一種) が報告されており、そのタイプによって CYP3A で代謝を受ける薬物の体内動態が変化することが示唆されています。しかし、どの SNP が影響を与えるかは薬物や論文によって異なる上、大規模な集団を対象とした解析は実施されていません。

このような背景のもと本研究では、4 β -hydroxycholesterol (4 β -OHC) という生体内にある CYP3A で代謝される物質を指標に、CYP3A 活性に影響を与える SNP を同定 (影響を与える SNP が何であるかを決定すること) することを目的としています。

・ 対象となる方について

- ・ 「日本多施設共同コホート研究 (J-MICC Study) 京都フィールド 第二次調査」に参加されている方。
- ・ 「一般成人を対象にした薬物動態関連バイオマーカーの網羅的探索研究」に参加されている方。

- ・ **研究期間**： 医学倫理審査委員会承認後から 2025 年 3 月 31 日

- ・ **試料・情報の利用及び提供を開始する予定日**

 - 利用開始予定日：2024 年 10 月 1 日

 - 提供開始予定日：2024 年 10 月 1 日

- ・ **方法**

明治薬科大学薬剤情報解析学研究室に保管されている血漿試料を UPLC-QTOF/MS 法にて解析を行います。情報を大分大学へ提供し、解析を行います。

- ・ **研究に用いる試料・情報について**

 - 試料：血漿

 - 情報：病歴、治療歴、健診データ、遺伝子多型 (CYP3A5、CYP3A4、POR、PXR および CAR) 等

- ・ **外部への試料・情報の提供**

血漿検体はすでに行なっている研究（研究課題「一般成人を対象にした薬物動態関連バイオマーカーの網羅的探索研究」）にて利用し余った血漿検体を用います（明治薬科大学へ送付済み）。明治薬科大学で測定した 4β-OHC の測定値と、京都府医科大学で集めた情報を、大分大学に送付、大分大学にて解析を行います。

情報提供の際には、氏名、生年月日などの参加者を直ちに特定できる項目は削除し、提供させていただきます。

対応表（個人情報をも復元できる情報）は研究責任者が保管・管理します。

- ・ **個人情報の取り扱いについて**

研究対象者の血液や測定結果、健診データをこの研究に使用する際は、氏名、生年月日などの研究対象者を直ちに特定できる情報は削除し研究用の番号を付けて取り扱います。研究対象者と研究用の番号を結びつける対応表のファイルにはパスワードを設定し、インターネットに接続できないパソコンに保存します。このパソコンが設置されている部屋は、入室が管理されており、第三者が立ち入ることができません。

また、この研究の成果を発表したり、それを元に特許等の申請をしたりする場合にも、研究対象者が特定できる情報を使用することはありません。

なお、この研究で得られた情報は研究責任者（京都府立医科大学 地域保健医療疫学 小山 晃英）の責任の下、厳重な管理を行い、研究対象者の情報などが漏洩しないようプラ

イバシーの保護には細心の注意を払います。

・ 研究資金及び利益相反について

利益相反とは、寄附金の提供を受けた特定の企業に有利なようにデータを操作する、都合の悪いデータを無視するといった、企業等との経済的な関係によって、研究の公正かつ適正な実施が損なわれるまたは損なわれているのではないかと第三者から懸念される状態をいいます。本研究に関する利益相反については、京都府公立大学法人の利益相反に関する規程、京都府立医科大学の臨床研究に係る利益相反に関する規程等にしがって管理されています。

本研究は科学研究費補助金若手研究（課題番号：24K18313、研究課題名：癌悪液質の進行度と CYP3A および OATP1B 活性の関連性の解明、研究代表者：大分大学医学部附属病院薬剤部薬剤主任 炭本隆宏）および明治薬科大学薬剤情報解析学研究室に対する消耗品予算により実施します。本研究の実施にあたり、開示すべき利益相反はありません。

・ 研究組織

研究責任者： 地域保健医療疫学・講師・小山晃英

共同研究機関：大分大学医学部附属病院薬剤部 准教授・副薬剤部長 田中 遼大
大分大学医学部附属病院薬剤部 薬剤主任 炭本 隆宏
大分大学医学部附属病院薬剤部 副薬剤部長 龍田 涼佑
大分大学医学部附属病院薬剤部 教授・薬剤部長 伊東 弘樹
明治薬科大学薬剤情報解析学研究室・教授・大野恵子
明治薬科大学薬剤情報解析学研究室・講師・鈴木陽介
明治薬科大学薬剤情報解析学研究室・助手・小田絢子
明治薬科大学薬剤情報解析学研究室・大学院生・根上純

お問合せ先

研究対象者のご希望があれば参加して下さった方々の個人情報の保護や、研究の独創性の確保に支障が生じない範囲内で、研究計画及び実施方法についての資料を入手又は閲覧することができますので、希望される場合はお申し出下さい。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて研究対象者もしくは研究対象者の代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としますので、2024年10月31日までに下記の連絡先までお申出ください。その場合でも研究対象者に不利益が生じることはありません。

京都府立医科大学 地域保健医療疫学

職・氏名 講師・小山 晃英 電話：075-251-5789

対応可能な時間帯：平日 10:00-17:00